



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Ivan Logožar

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

**VODIKOVE VEZE U DERIVATIMA  
ENAMINONA**

**Završni rad**

Rad je izrađen na Zavodu za analitičku kemiju

Mentor rada: prof.dr.sc. Predrag Novak

Zagreb, 2019. godina.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

17.srpanj 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20.rujan 2019.

Mentor rada: prof.dr.sc. Predrag Novak

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Model vodikove veze .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Kemijska klasifikacija .....</b>	<b>2</b>
1.2.1. Konvencionalne i nekonvencionalne vodikove veze.....	3
1.2.2. Trocentrične dvoelektronske veze ( $3c-2e$ ).....	3
<b>1.3. Nomenklatura vodikove veze .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Intra-intermolekulske veze te njihov utjecaj na živi svijet.....</b>	<b>5</b>
1.4.1. Tautomerija.....	6
<b>1.5. Eksperimentalne metode istraživanja .....</b>	<b>6</b>
1.5.1. Infracrvena spektroskopija.....	7
1.5.2. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR).....	7
1.5.3. Izotopni efekt.....	8
1.5.4. DFT (Density Functional Theory) .....	8
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Enaminoni.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Derivati enaminona i njihova karakterizacija.....</b>	<b>11</b>
2.2.1. Spektroskopija NMR .....	11
2.2.2. Spektroskopija UV.....	15
2.2.3. Rezultati kvantnomehaničkih tehnika.....	16
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXI</b>



## § Sažetak

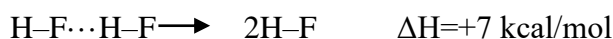
Vodikova veza jedna je od najbitnijih neveznih interakcija te kao takva ima važnu funkciju u biološkim procesima bez kojih nam život na Zemlji nebi bio moguć. To je trocentrična četveroelektronska nevezna interakcija općeg oblika  $D-H\cdots A$ , pri čemu je D-H donor vodika (Lewisova baza), a :A je akceptor vodika (Lewisova kiselina). Generalno je okarakterizirana kao proton dijeljen preko dva elektronska para i većinom je elektrostatskog doprinosa s udjelom kovalentnog doprinosa. Donori i akceptori su uglavnom elementi p-bloka koji su elektronegativniji od vodika, uz poneke iznimke  $\pi$ -veza te metalnih vodikovih veza gdje vodik može tvoriti ionske, metalne ili intersticijske hidride. Zbog brojnih mogućih donora i akceptora postoji više nomenklatura i klasifikacija razvijenih isključivo za pojave mnogih oblika i struktura koje vodikove veze mogu tvoriti. Bez obzira na teorijske aspekte, vodikova veza se proučava uglavnom eksperimentalno zbog svoje praktičnosti u raznim kemijskim i biokemijskim procesima. Eksperimentalno polje i karakterizacija vodikove veze istraživana je raznim tehnikama kao što su infracrvena spektroskopija (IR,NIR), nuklearna magnetska rezonancija (NMR), spektroskopija UV, vibracijska spektroskopija te difrakcija rendgenskog zračenja.

Enaminoni su skupina organskih spojeva koja se odlikuje raznim biološkim svojstvima poput toga da mogu biti antipileptici, antimikrobni agensi, antioksidansi, imaju citogenu aktivnost i mogu se ponašati antitumorski.<sup>1,2</sup> Pored toga, svoju primjenu nalaze i kao reagensi za organsku i anorgansku sintezu.<sup>3,4</sup> Kelatni kompleksi s ligandima enaminona također nalaze primjenu u supramolekularnoj kemiji. Ponašaju se kao elektrofil i nukleofili zbog njihovog konjugiranog sustava koji sadrži elektron deficijentne ugljike i elektronom bogate ugljike amino skupine. Imaju mogućnost postojanja u dvije tautomerne forme: keto-amin i enol-imin<sup>5</sup>, a za to im uvelike pomažu vodikove veze. Da bismo razumjeli o kakvim se svojstvima radi, odnosno kakvu strukturu i funkciju imaju, provode se eksperimentalna mjerenja korištenjem spektroskopije NMR i UV, ali i teorijski kvantno-mehanički računi poput DFT i semiempirije (PM6) na derivatima enaminona benzoilacetona i acetilacetona u različitim otapalima (kloroform, DMSO).

## § 1. UVOD

### 1.1. Model vodikove veze

Vodikova veza je trocentrična četveroelektronska privlačna interakcija između grupe D–H i atoma A koji se nalazi u istoj ili drugoj molekuli. Najjača takva poznata veza je veza između  $\text{F–H}\cdots\text{F}^-$  sa energijom od 40 kcal/mol.



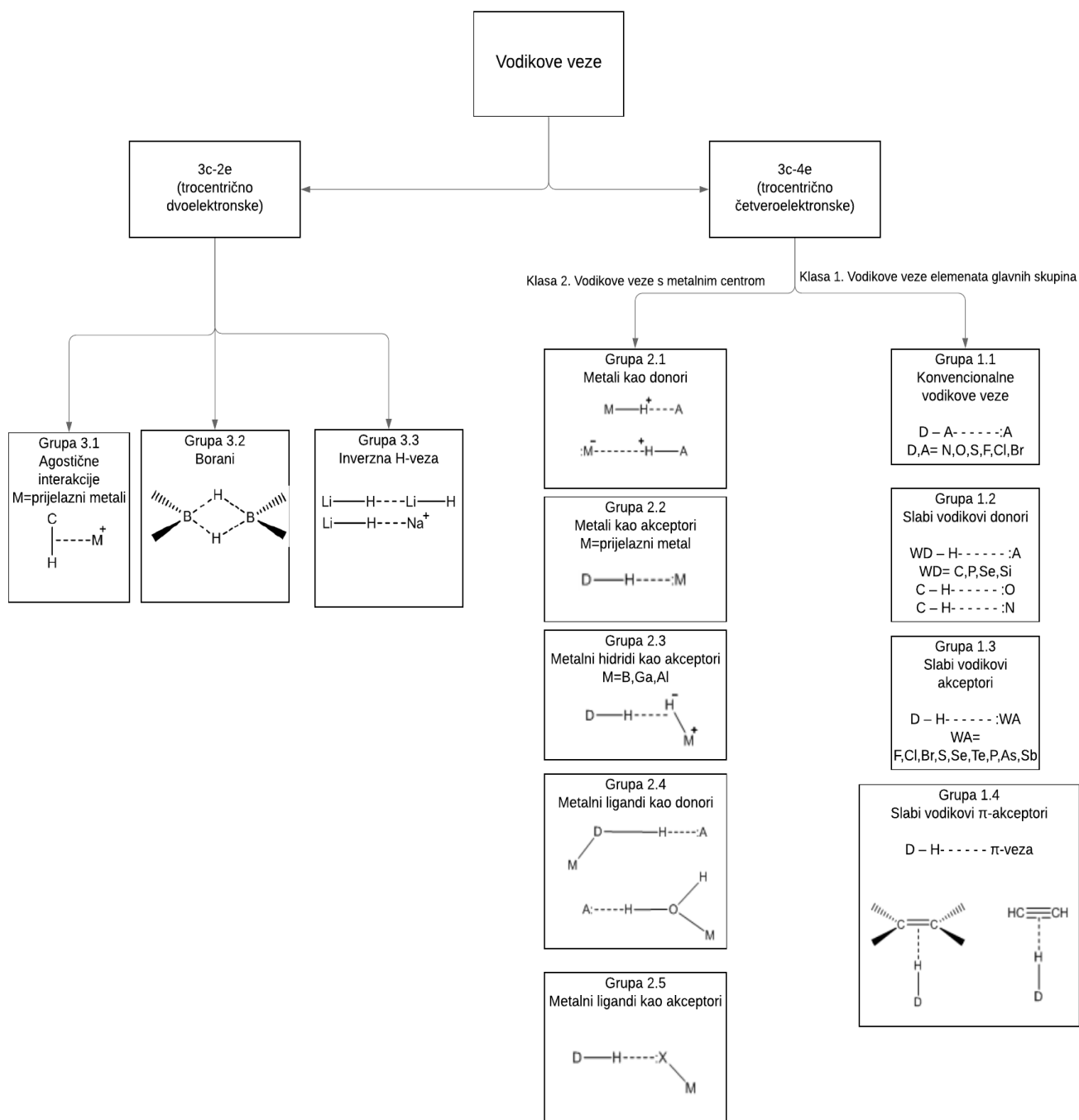
Jačina vodikove veze raste sa kiselošću D–H i bazičnošću A uz naravno mnogo iznimaka od tog pravila. Model vodikove veze promatra vezu kao mješavinu elektrostatskog i kovalentnog doprinosa. Prema takvome modelu moguće je uočiti sličnosti i sa trocentričnim dvoelektronskim vezama poput veza B–H–B u boranima, međutim razlika je ipak u pojavi elektronskog para na akceptorskom atomu. Također inverzne vodikove ili litijeve veze kod kojih nalazimo razliku u predznacima dipola koji interagiraju ( $\text{D}^{\delta+}\text{–H}^{\delta-}$ ) dovode do zaključka da vodikova veza nije klasična kemijska veza već veza dualnog tipa koju radi proton s dva ili više elektronska para i ligandi koji ga okružuju te da njena polarnost mora biti  $\text{A}^{\delta-}:\cdots\text{H}^+\cdots:\text{B}^{\delta-}$ .

Uzevši sve to u obzir definicija<sup>6</sup> se oblikovala prema Vinogradovu i Linellu (1971.) te glasi da je vodikova veza trocentrična četveroelektronska interakcija dijeljenja protona opće forme  $\text{R–D–H}\cdots:\text{A–R}'$ , gdje D predstavlja donora protona koji je elektronegativan atom (poput F, O, N, C, S, Cl ili Br) dok :A predstavlja akceptora protona, koji može biti drugi elektronegativan atom ili  $\pi$  komponenta nezasićene veze. Može se također opisati prikazom  $\text{R–D}:\cdots\text{H}^+\cdots:\text{A–R}'$  kao jedan proton koji dijeli 2 slobodna elektronska para od susjednih elektronegativnih atoma ili grupa.



## 1.2. Kemijska klasifikacija

Glavna karakteristika vodikove veze je dijeljenje protona između donorskog i akceptorskog atoma te ju upravo ta karakteristika čini drugačijom od ostalih donorsko akceptorskih interakcija. Kao takvu možemo ju svrstati u dvije skupine s obzirom na atome uključene u vodikovu vezu.



Slika 1. Taksonomija protonskih interakcija vodikove veze (Prilagođeno prema Ref.(6))

### 1.2.1. Konvencionalne i nekonvencionalne vodikove veze

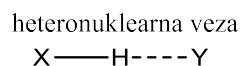
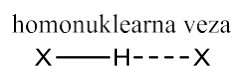
Konvencionalne i nekonvencionalne veze su podjela veza p-bloka periodnog sustava elemenata. Pod konvencionalne vodikove veze svrstavamo one koje se povezuju sa elementima elektronegativnosti oko 3,0 (halogeni elementi, kisik, sumpor) dok su nekonvencionalne veze slabe veze vodika i elemenata slične mu elektronegativnosti. U grupu nekonvencionalnih veze mogle bi se svrstati i slabe veze vodika i metalnog centra. Proučavajući njihovu geometriju, konvencionalne vodikove veze obuhvaćaju sve od linearnih do savijenih veza, od dugih do kratkih, što ukazuje na njihovu raznolikost. Klasifikacija im se razvila do mjere da samo za konvencionalne veze postoji šest podgrupa ovisno o načinu povezivanja. Slabe vodikove veze, gledajući njihovu jakost prema elektronegativnosti, imaju dugu listu slabih atoma akceptora, dok se od donora na listi nalaze samo C, P i S što ukazuje na to da je efekt elektronegativnosti stvaranja vodikove veze više izražen za donore naspram akceptora.<sup>6</sup>

### 1.2.2. Trocentrične dvoelektronske veze (3c-2e)

Trocentrična dvoelektronska veza je elektron deficijentna veza gdje tri atoma dijele dva elektrona. Dva elektrona odlaze u vezne orbitale rezultirajući kemijskom vezom između tri atoma koja se ponaša kao dobra Lewisova kiselina zbog svoje mogućnosti primanja elektrona. Najjednostavniji primjer takve veze je trihidrogen kation ( $H_3^+$ ), a jedan od najpoznatijih je diboran ( $B_2H_6$ ).<sup>7</sup>

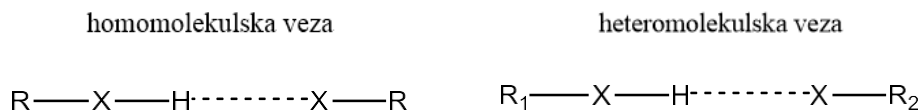
## 1.3. Nomenklatura vodikove veze

Već spomenuti oblik  $R-D-H \cdots :A-R'$  je definicijski oblik vodikove veze. Vodikove veze se mogu kombinirati na razne načine, pa je prema tome prilagođena nomenklatura. Osnovna podjela vodikovih veza je na heteronuklearne i homonuklearne, ovisno o R i R' grupi.



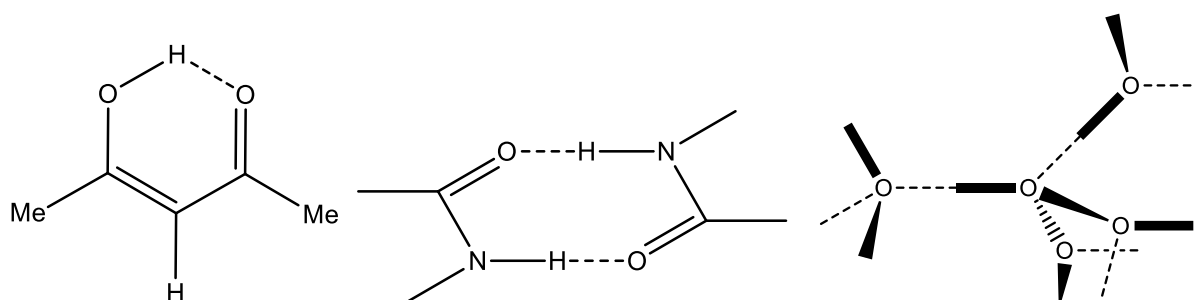
Slika 2. Primjer osnovne podjele H-veza (Prilagođeno prema Ref. (6))

Analogno tome, dalje se dijele na homomolekulske odnosno heteromolekulske.



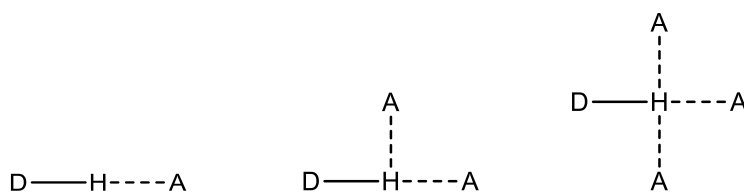
Slika 3. Primjer dodatne podjele H-veza (Prilagođeno prema Ref. (6))

Povezanost vodikovih veza u kristalima ima posebnu nomenklaturu i kompleksnija je od klasičnih vodikovih veza. Intra i intermolekulske vodikove veze dijelimo na dimere, lance, ravnine i trodimenzijske tetraedarske strukture.

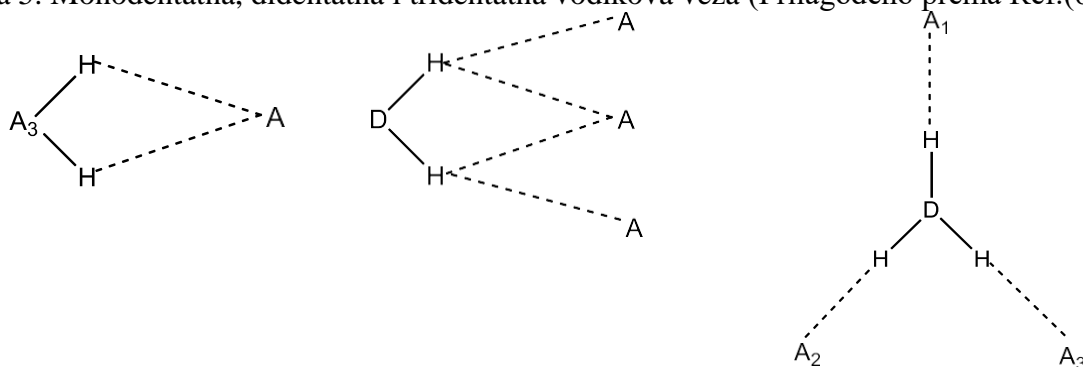


Slika 4. Prikaz intramolekulske, intermolekulske i 3-D strukture vodikovih veza (Prilagođeno prema Ref.(6))

Vodikove veze se mogu još vezati s više akceptora. Onda su to monodentatne, didentatne ili tridentatne vodikove veze. Također je moguće da postoji više proton donora.



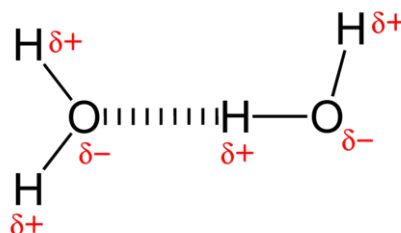
Slika 5. Monodentatna, didentatna i tridentatna vodikova veza (Prilagođeno prema Ref.(6))



Slika 6. Primjeri vodikovih veza sa dva i tri centra (Prilagođeno prema Ref.(6))

### 1.4. Intra-intermolekulske veze te njihov utjecaj na živi svijet

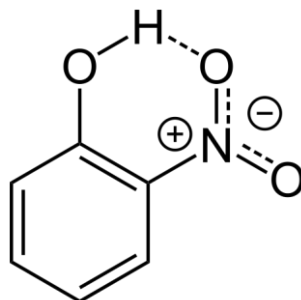
Intermolekulske vodikove veze su veze između dvije slične ili različite molekule orijentirane tako da akceptorski i donorski atomi mogu interagirati. Jednostavan primjer takve veze je voda.



Slika 7. Inter-molekulske vodikove veze između molekula vode (Prilagođeno prema Ref.(10))

Elektronski par koji dijele atomi H i O osjećaju jače privlačenje prema kisiku i zbog toga dolazi do parcijalnog negativnog naboja naspram H atoma. Kada u blizinu dođe druga molekula vode formira se elektrostatska interakcija između parcijalno negativnog kisika jedne molekule vode sa parcijalno pozitivnim vodikom druge molekule vode.

Intra-molekulske vodikove veze se pojavljuju između dvije funkcijske skupine iste molekule. Nastaju kada su donor i akceptor unutar iste molekule.



Slika 8. Intramolekulske vodikove veze o-nitrofenola (Prilagođeno prema Ref.(10))

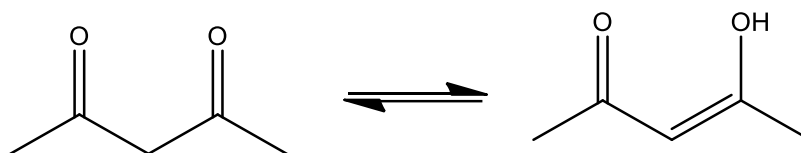
U o-nitrofenolu kisikov atom hidroksilne skupine je elektronegativniji od H, stoga se ponaša kao H-donor, a kisik nitro skupine se ponaša kao H-akceptor.

Utjecaji vodikovih veza na svijet su značajni, a najbolji primjer tomu je voda koja bez vodikovih veza ne bi imala svoja značajna svojstva poput visokog vrelišta i velike napetosti površine, a također je značajna i anomalija vode kod koje je kruta voda manje gustoće od tekuće pri 4 °C. Općenito, inter-molekulske veze imaju visoko talište i vrelište te su stabilne

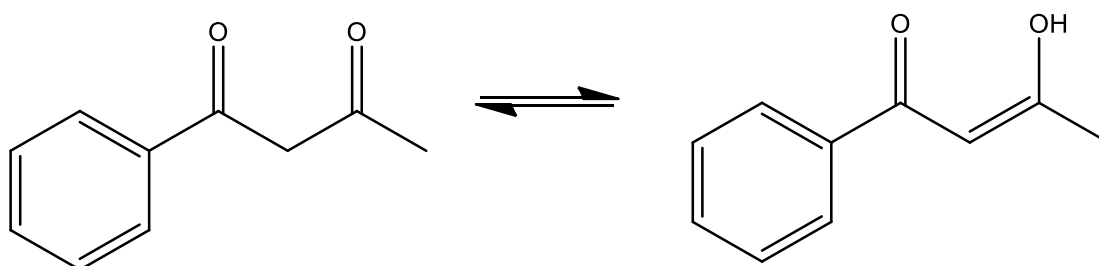
(voda, alkoholi, šećeri), a intramolekulske imaju niža tališta i vrelišta te su manje stabilna (salicilna kiselina, o-nitrofenol).

#### 1.4.1. Tautomerija

Tautomerija je intramolekulski transfer protona, a najjednostavniji oblik je keto-enolna tautomerija. Enamini  $\beta$ -dikarbonila podliježu takvoj vrsti tautomerije pri čemu doprinos stabilizaciji formi ima intramolekulska vodikova veza koja je ključna za strukturu, kinetičku i kemijsku stabilnost, konformacijsku fleksibilnost i biološku aktivnost.



Slika 9. Keto-enolna tautomerija acetilacetona



Slika 10. Keto-enolna tautomerija benzoilacetona

Keto-enolna tautomerija posebno je značajna u biokemiji gdje procesom fosforilacije može doći do stabilizacije termodinamički nepovoljnije enolne forme, dok će defosforilacijom prevladati keto forma. Keto-enolna tautomerija i njen analog amino-imino tautomerija su glavni uzroci spontanih mutacija DNA tijekom replikacije.

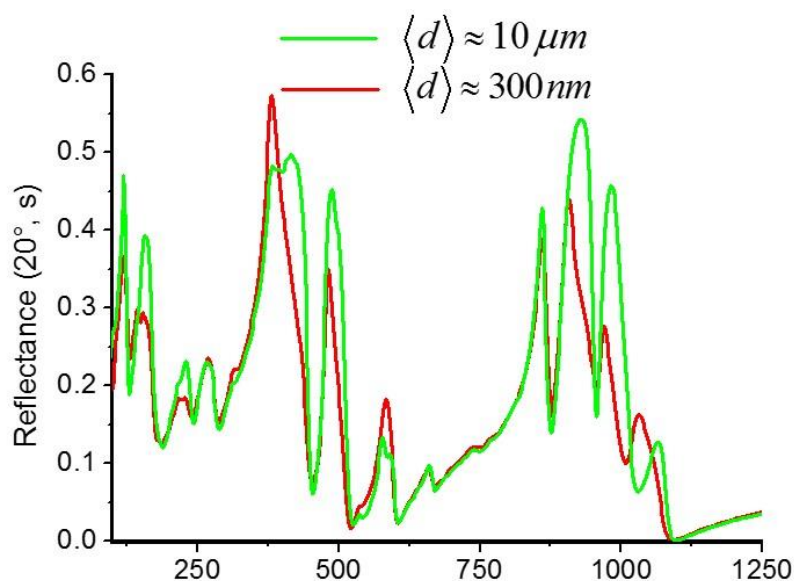
## 1.5. Eksperimentalne metode istraživanja

Eksperimentalne tehnike su ključ razumijevanja vodikovih veza, a najveća količina podataka proizlazi iz metoda poput kristalografije X-zraka koja je imala važnu ulogu u otkrivanju geometrije veze, i raznih termodinamičkih metoda važnih za energiju veze, spektroskopija

IR/Raman za razumijevanje vibracija i njihovih energija, nuklearne magnetske rezonancije za kemijski pomak vodika, ali i računskih metoda poput DFT, WFT i *ab initio*.<sup>6</sup>

### 1.5.1. Infracrvena spektroskopija

Molekule aktivne u IR-u apsorbiraju energiju, što rezultira promjenama rotacijske ili vibracijske energije i pritom dolazi do promjene dipolnog momenta. Dakle, osnovni uvjet aktivnosti u IR-u je promjena dipolnog momenta. Spektroskopija IR se upotrebljava za uzorke u sva tri agregacijska stanja, a promatra se smanjenje vrijednosti frekvencije veze  $\Delta\nu$  koja iznosi razliku frekvencije veze u neveznom stanju ili standardne vrijednosti i frekvencije veze pod utjecajem interakcije, odnosno crveni pomak. Crveni pomak predstavlja smanjenje u energiji donorske veze sa vodikom koji je pod utjecajem vodikove veze jer dolazi do produljenja veze, a budući da su energija i frekvencija proporcionalne dolazi do smanjenja frekvencije prema formuli  $E = h\nu(n + \frac{1}{2})$ . Razvoj IR-a je bio ključan za otkrivanje jačine vodikove veze te određivanje vrsta koje sudjeluju u vezi.<sup>6</sup>



Slika 11. Primjer crvenog pomaka polikristalnog uzorka fresnoita ( $\text{Ba}_2(\text{TiO})\text{Si}_2\text{O}_7$ ).

(Prilagođeno prema Ref.(8))

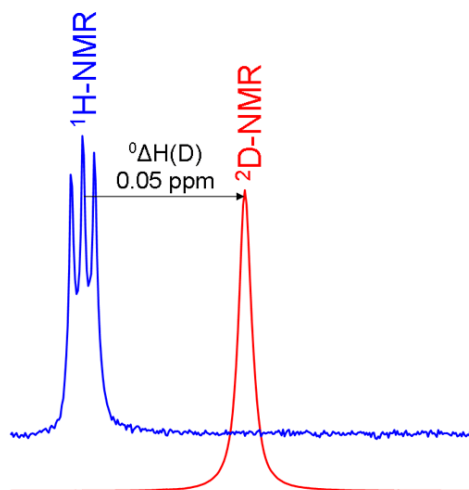
### 1.5.2. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR)

$^1\text{H}$  NMR se primarno koristi za otopljene uzorke. Pomoću metode se prati kemijski pomak vodika odsjenjenjem. Prednost ove metode naspram IR je razlučivost kemijskog pomaka.

Jake vodikove veze će imati dovoljni kemijski pomak (20-22 ppm) da se ne preklope s ostalim signalima i zbog toga je detekcija veza lakša. Osim  $^1\text{H}$  NMR, koristi se i  $^{13}\text{C}$  NMR s kojime istražujemo sudjelovanje ugljika u spoju pomoću proučavanja promjene njegovog kemijskog pomaka.

### 1.5.3. Izotopni efekt

Izotopni efekt je efekt koji opisuje promjenu svojstva atoma zbog izotopne zamjene. U NMR-u rezultati u kemijskom pomaku su manji od 1 ppm dok su pomaci u vibracijskoj spektroskopiji puno veći. Primjer takvog pomaka je frekvencija C-H veze benzenskog prstena anilina koja iznosi  $1192\text{ cm}^{-1}$  za nedeuterirani, odnosno  $876\text{ cm}^{-1}$  za deuterirani. U NMR-u nam izotopni efekt služi za proučavanje tautomerije te razlikujemo kinetički efekt, koji predstavlja promjenu u brzini reakcije pri supstituciji atoma izotopom i ravnotežni efekt koji je promjena kemijske ravnoteže prilikom uvođenja izotopa.



Slika 12. Usporedba  $^1\text{H}$  i  $^2\text{H}$  spektra  $\text{CD}_2\text{CL}_2$  sustava te prikaz primarnog izotopnog pomaka (prilagođeno prema Ref.(9))

### 1.5.4. DFT (Density Functional Theory)

Teorijska metoda DFT je kvantno-mehanička metoda korištena u svrhu istraživanja strukturnih, magnetskih i elektronskih svojstava molekula. Kvantnomehanička valna funkcija sadrži sve informacije o danom sustavu. Prema tome, rješenja Schrödingerove jednadžbe daju sve potrebne podatke, poput energije, za razumijevanje sustava. Međutim nemoguće je egzaktno riješiti Schrödingerovu jednadžbu za sustav s N-varijabli. Upravo zato računi koji se

koriste aproksimacijama kao što je DFT, koji koristi funkcionalne za dobivanje energije iz elektronske gustoće.

Teorijske metode su jednako bitne kao i eksperimentalne za potpuno razumijevanje sustava, a DFT nam pomaže da razumijemo vodikovu vezu preko plohe potencijalne energije koja predstavlja funkciju ovisnosti energije molekule o geometriji.

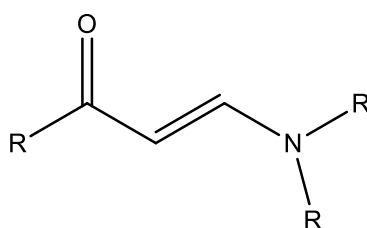
Svrha rada je opisati značaj i ulogu vodikovih veza i primijeniti to na primjer skupine spojeva enaminona kao vrlo važne i velike skupine organskih spojeva bitnih za održavanje proteinske strukture i vezanja bioaktivnih liganda na makromolekulske receptore. Budući da takvo ponašanje proizlazi iz vodikovih veza, bitno je razumjeti i metode, kako analitičke tako i kvantno-mehaničke, koje će opisati intra i intermolekulske interakcije i dati nam uvid u funkciju, strukturu i stabilnost enaminona i derivata nastalih iz acetilacetona i benzoilacetona.



## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Enaminoni

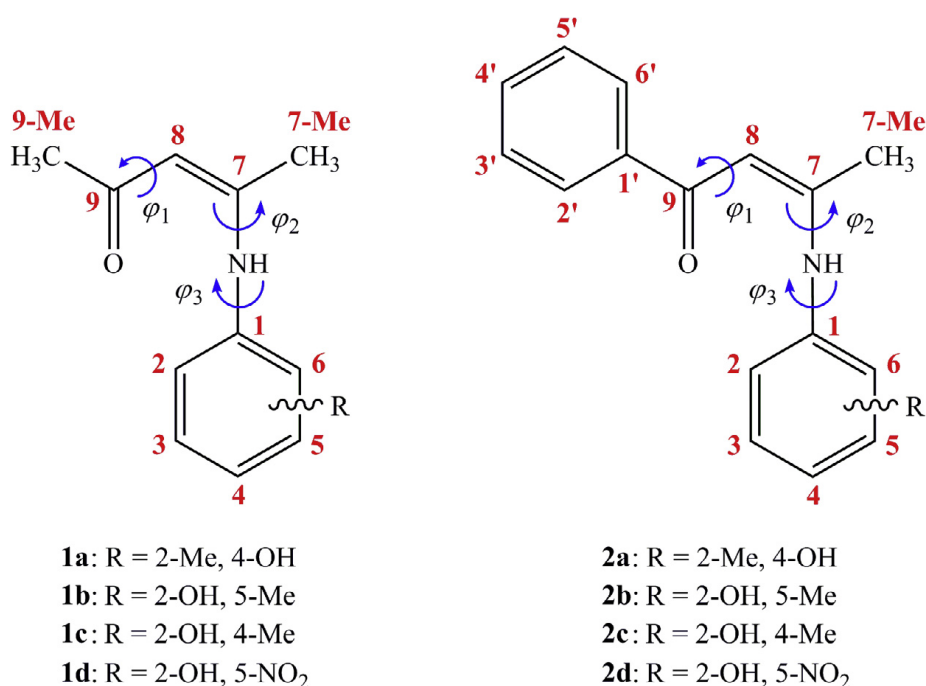
Enaminoni su kemijski spojevi koji sadrže amino skupinu, C=C vezu i karbonilnu skupinu u redoslijedu jedno do drugog (Slika 13.). Vrlo su raznoliki intermedijeri budući da spajaju kombinaciju nukleofilnosti enamina sa elektrofilnošću enona. Amino skupina enaminona je donor i pomiče elektronsku gustoću prema karbonilu koji induktivno privlači istu na sebe. Enaminoni su velika klasa organskih molekula, a već navedene karakteristike im daju zanimljiva biološka svojstva poput mogućnosti da budu antioksidans, da imaju antitumorsku i citogenetsku aktivnost. Također mogu biti ligandi kelatnih kompleksa i na taj način poslužiti kao katalizatori ili supravodiči. Mogu egzistirati kao tautomerne forme keto-amin i enol-imin, gdje su obje stabilizirane rezonantno asistiranom vodikovom vezom (RAHB). Vodikova veza je ključ strukture, funkcije, kinetičke i termodinamičke stabilnosti enaminona, kao i njihove konformacijske stabilnosti i biološke aktivnosti. Osim navedenog, vodikove veze mogu utjecati i na kiselost, bazičnost, katalitička svojstva te tautomerizaciju enaminona.



Slika 13. Primjer enaminona

## 2.2. Derivati enaminona i njihova karakterizacija

Karakterizacija se odvija specifično za derivate acetilacetona i benzoilacetona, pri čemu se koristi UV spektroskopija u otopini, zajedno sa dvodimenzijskim NMR-om i računskim metodama kako bi se proučila tautomerna ravnoteža i utjecaj vodikove veze. Oba spoja imaju skupine koje mogu tvoriti intra- i inter-molekulske vodikove veze, međutim, jačina i priroda veze ovisi o temperaturi i polarnosti otapala.



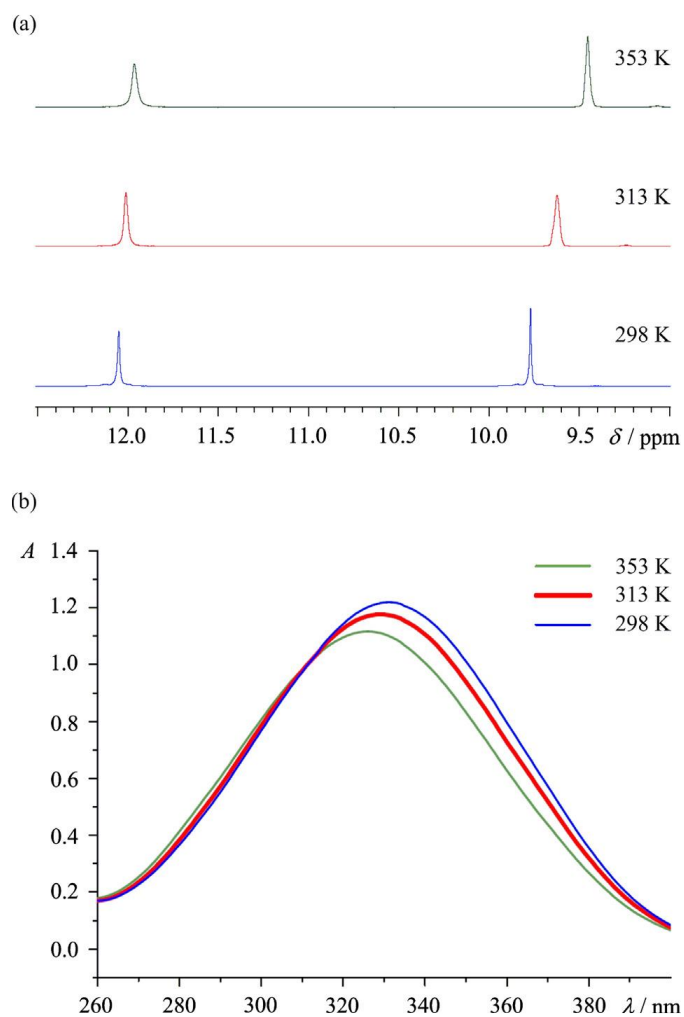
Slika 14. Strukture derivata enaminona i numeracija atoma.(Preuzeto i prilagođeno prema Ref(10.))

### 2.2.1. Spektroskopija NMR

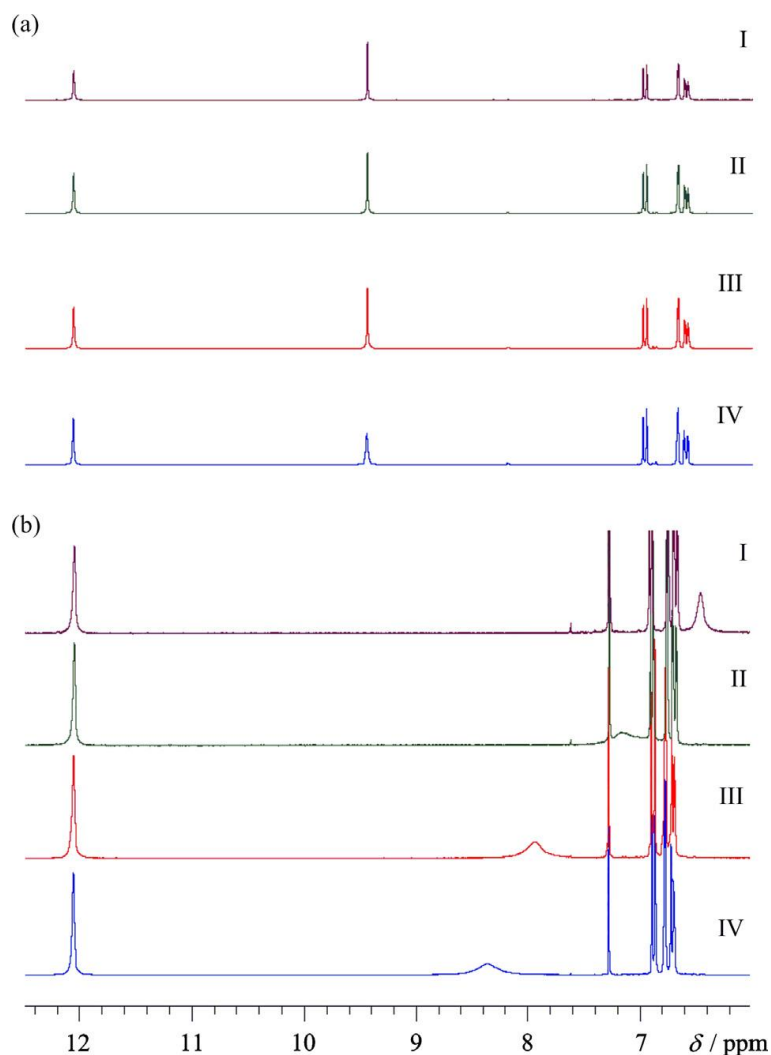
NMR spektri su snimljeni na uređaju Buker Advance 300 iz uzorka derivata u 5 mm cjevčicama pri 298 K u otopinama DMSO-d<sub>6</sub> i CDCl<sub>3</sub>. Koncentracijski ovisna mjerenja varirala su između 2-20 g/L, spektralna širina je iznosila 6172 Hz a digitalna rezolucija 0,19 Hz.

Tablica 1.  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  kemijski pomaci (Preuzeto i prilagođeno prema Ref(10.))

Atom	<b>1a</b>				<b>2a</b>			
	DMSO- $d_6$		CDCl $_3$		DMSO- $d_6$		CDCl $_3$	
	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$	$\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm}$	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$	$\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm}$	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$	$\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm}$	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$	$\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm}$
1		128.71		129.67		123.09		129.80
2		134.95		135.88		156.47		154.97
3	6.68	117.40	6.75	128.32	6.72	117.44	6.76	117.62
4		156.28		155.39		134.89		136.01
5	6.60	113.60	6.67	116.61	6.64	113.63	6.69	113.59
6	6.97	128.07	6.88	129.30	7.06	127.92	6.95	128.29
7		162.34		163.18		164.47		164.82
8	5.17	96.47	5.17	97.43	6.02	92.84	5.88	93.22
9		195.76		195.90		187.95		188.48
1'						140.06		140.01
2', 6'					7.91	127.17	7.93	127.07
3', 5'					7.46	128.65	7.44	128.02
4'					7.48	131.13	7.45	130.84
2-Me	2.08	18.15	2.12	19.49	2.15	18.24	2.14	17.97
7-Me	1.75	19.43	1.79	20.40	1.96	20.02	1.94	19.99
9-Me	1.96	29.20	2.08	28.77				
OH	9.43		8.35		9.49		–	
NH	12.05		12.04		12.73		12.60	



Slika 15.(a)  $^1\text{H}$  NMR i (b) UV-Vis spektri derivata u otapalu DMSO pri različitim temperaturama (Preuzeto i prilagođeno prema Ref(10.))



Slika 16.  $^1\text{H}$  NMR spektri 1a u (a)  $\text{DMSO-d}_6$  u (b)  $\text{CDCl}_3$  pri koncentracijama 2 g/L (Otopina I) 5 g/L (Otopina II) 10 g/L (Otopina III) 20 g/L (Otopina IV) (Preuzeto i prilagođeno prema Ref.(10.))

Strukture su okarakterizirane  $^1\text{H}$ , APT i 2D NMR spektroskopskim metodama (COSY, HMQC, HMBC).

Analiza kemijskih pomaka govori da je keto-amin forma dominantna, što pokazuje signal karbonila pri 196 i 188 ppm. Budući da imamo rezonantni efekt i konjugaciju sa benzenskim prstenom atomi jače rezoniraju (manje vrijednosti signala kod spoja 2a-d). HMBC korelacija NH skupine i karbonilne grupe sa C-8 i H-8 atomima potvrđuje lokalizirani keto-amin tautomer. Singleti u rasponu od 1.67-2.30 ppm pripadaju metilnim skupinama. (Tablica 1.).

1D i 2D NMR pokazuje da ligandi imaju istu strukturu u otopini kao i u čvrstom stanju što možemo vidjeti u korelaciji kemijskih pomaka različitih supstituenata na benzenskom prstenu u COSY i HMBC spektru. Jaka intra-molekulska veza se nalazi u vezi  $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$  što je pokazano velikim pomakom pri 12-13 ppm. Rezultat jakih vodikovih veza u derivatima utječe na širinu signala OH protona u benzenskom prstenu.

Tablica 2. Efekti promjene temperature na  $^1\text{H}$  NMR kemijske pomake OH i NH skupina za derivate 1a-1d i 2a-2d (Preuzeto i prilagođeno prema Ref.15)

Compound	<sup>a</sup> $\Delta_T/\text{ppm}$	
	OH	NH
1a	-0.261	-0.065
1b	-0.318	-0.088
1c	-0.317	-0.086
1d	-0.448	-0.124
2a	-0.352	-0.092
2b	-0.209	-0.066
2c	-0.378	-0.126
2d	-0.451	-0.118

<sup>a</sup>  $\Delta_T = \delta(^1\text{H}, 353 \text{ K}) - \delta(^1\text{H}, 298 \text{ K})$ .

Povišenjem temperature u otapalu DMSO sa 298 na 353 K dolazi do povećanja kemijskog pomaka i efekta odsjenjenja od 0.12 ppm za NH skupinu i 0.45 ppm za OH skupinu. Pored ovih opažanja, provedeno je mjerenje  $^1\text{H}$  NMR-a pri različitim koncentracijama u rasponu od 2-20 g/L (Tablica 1.). U DMSO nije bilo značajnih promjena kemijskog pomaka OH i NH skupina, ali je u kloroformu OH skupina imala kemijski pomak od 1.9 ppm, a NH je ostao u istoj poziciji jer su intramolekulske vodikove veze prevladale u tom koncentracijskom rangi.

### 2.2.2. Spektroskopija UV

Apsorpcijski spektar UV snimljen je na Analytik Jena SPECORD 205 i Varian Cary 5 spektrofotometrima u rasponu 200-500 nm u ćelijama od 1 cm. Korištena otapala su kloroform i dimetil sulfoksid ( $c=5\cdot 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$ ).

Apsorpcijski spektar i maksimumi u spektru UV odgovaraju i slažu se sa asignacijama u NMR-u. Proučavane su jake vrpce između 303-338 nm u DMSO za 1a-1d. Vrpce 2a-2d pokazuju batokromni pomak koji se objašnjava konjugacijom otopine benzoilacetona, a slično

se opaža i u otopini kloroforma. Prema slici 15. povećanjem temperature očituje se plavi pomak, prema kraćim valnim duljinama, a to je pokazatelj da pri većim temperaturama vodikove veze postaju nestabilne i pucaju. Taj efekt se posebno očituje između slabijih vodikovih veza skupine OH i molekula otapala.

### 2.2.3. Rezultati kvantnomehaničkih tehnika

Pretraga konformacija je odrađena na plohi potencijalne energije preko četiri torzijska kuta  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ ,  $\varphi_3$ ,  $\varphi_4$  u rasponu od 0-360° počevši od strukture prema Slici 14. Pretraga PES-a je odrađena programom *qcc*<sup>11</sup> (quantum chemical calculations) pomoću 28561 pretraga po sekundi i korakom od 30°. Kalkulacije PES-a su odrađene semiempirijskim računom PM6, a lokalni minimumi su reoptimizirani na razini teorije B3LYP/6-31G. Kako bi se osiguralo da su to ispravni lokalni minimumi (realne frekvencije), metodom PCM (polarisable continuum method) su se izračunale harmonijske frekvencije. Standardne Gibbsove energije izračunate su pri T=298,15 K i p=101,325 Pa. Jačine intramolekulskih veza su aproksimirane oduzimanjem standardnih Gibbsovih energija konformera bez intramolekulske veze od onih sa vezom.

Tablica 3. Izračunate Gibbsove energije enantiomernih parova konformera derivata 1a-1d (razina teorije B3LYP/6-31G, preuzeto i prilagođeno prema Ref.10)

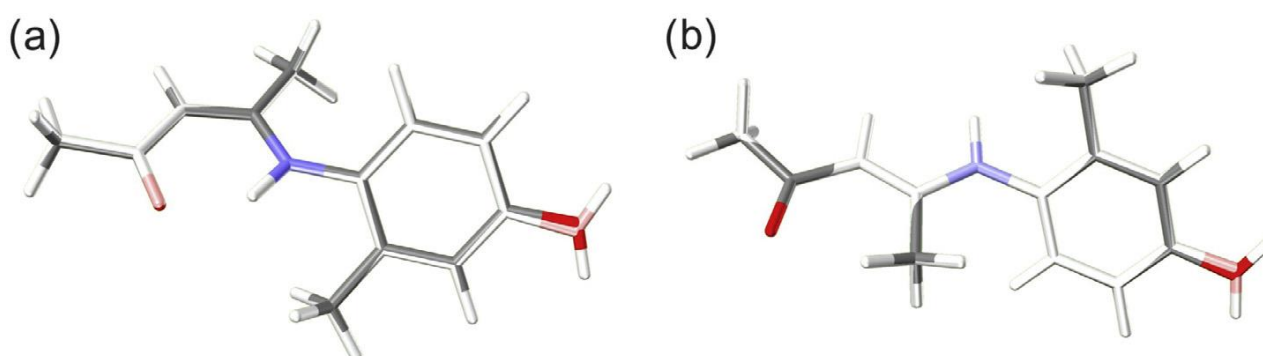
Enantiomeric pair of conformers	$A_r G^0(\mathbf{1a})/\text{kJ mol}^{-1}$	$A_r G^0(\mathbf{1b})/\text{kJ mol}^{-1}$	$A_r G^0(\mathbf{1c})/\text{kJ mol}^{-1}$	$A_r G^0(\mathbf{1d})/\text{kJ mol}^{-1}$
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.46	10.13	13.10	12.59
3	30.04	11.92	33.72	15.52
4	30.50	32.22	40.84	36.11
5	-	38.37	45.40	40.84
6	-	43.47	58.45	48.87

Tablica 4. Izračunate Gibbsove energije enantiomernih parova konformera derivata 1a-1d (razina teorije B3LYP/6-31G, uz utjecaj otapala kloroforma prema IEFPCM modelu, preuzeto i prilagođeno prema Ref.10)

Enantiomeric pair of conformers	$A_r G^0(\mathbf{1a})/\text{kJ mol}^{-1}$	$A_r G^0(\mathbf{1b})/\text{kJ mol}^{-1}$	$A_r G^0(\mathbf{1c})/\text{kJ mol}^{-1}$	$A_r G^0(\mathbf{1d})/\text{kJ mol}^{-1}$
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	1.09	4.69	11.92	5.77
3	25.82	6.07	34.60	7.57
4	25.56	23.72	35.15	26.99
5	-	26.57	36.65	30.59
6	-	30.29	48.91	32.59

Tablica 5. Izračunate Gibbsove energije enantiomernih parova konformera derivata 1a-1d (razina teorije B3LYP/6-31G, uz utjecaj otapala DMSO prema IEFPCM modelu, preuzeto i prilagođeno prema Ref.10)

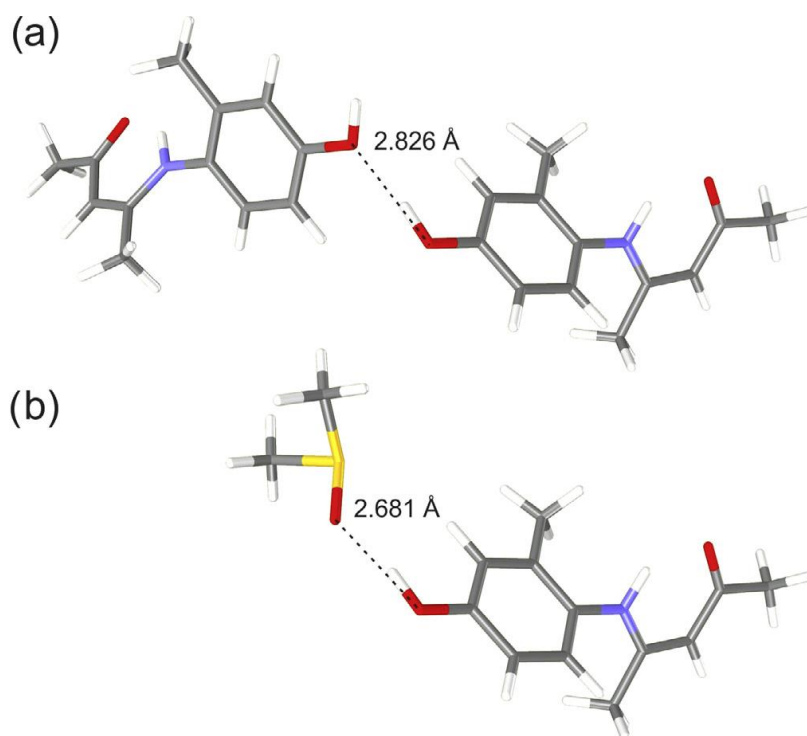
Enantiomeric pair of conformers	$\Delta_r G^0(\mathbf{1a})/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^0(\mathbf{1b})/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^0(\mathbf{1c})/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^0(\mathbf{1d})/\text{kJ mol}^{-1}$
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.25	4.77	12.22	8.45
3	21.76	8.45	24.94	10.50
4	21.80	25.52	32.76	25.48
5	-	27.78	35.02	30.42
6	-	29.20	46.32	32.72



Slika 17. Konformeri derivata 1a dobiveni plohom potencijalne energije 4D pri razini teorije B3LYP/6-31G: (a) konformeri s intramolekulskom vodikovom vezom (slabija veza je intenzivnije boje) (b) konformeri bez intramolekulske vodikove veze (slabija veza je intenzivnije boje; preuzeto i prilagođeno prema Ref.10)

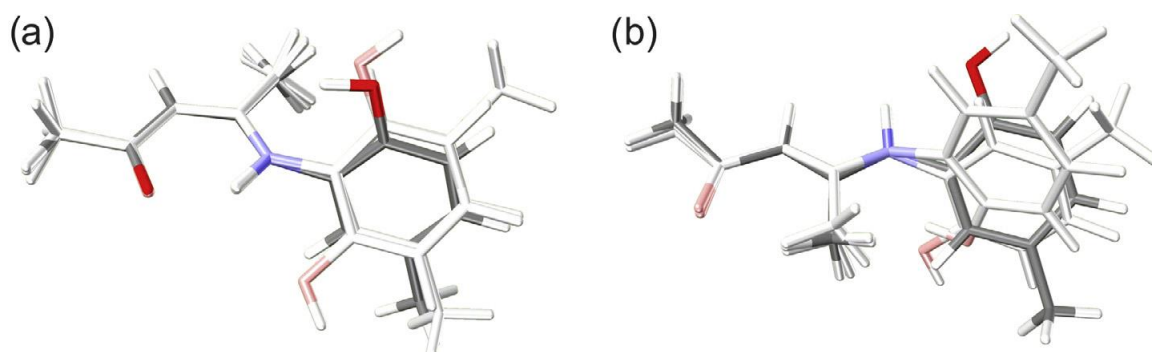
Derivat **1a** sastoji se od 8 konformera (minimum na PES-u, nastali rotacijom oko jednostruke veze), odnosno 4 enantiomerna para. Skupina OH se u konformeru (a) prema Slici 17. orijentira drugačije naspram konformera (b) gdje nema intra-molekulskih vodikovih veza. Prema eksperimentalnim podacima (Tablica 3.-5.) jakost intra-molekulske vodikove veze  $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$  iznosi oko 30 kJ/mol u vakuumu, odnosno oko 22 kJ/mol u otapalima. To ukazuje na stabilizaciju derivata uz pomoć inter-molekulskih veza s molekulama otapala ili moguću dimerizaciju.



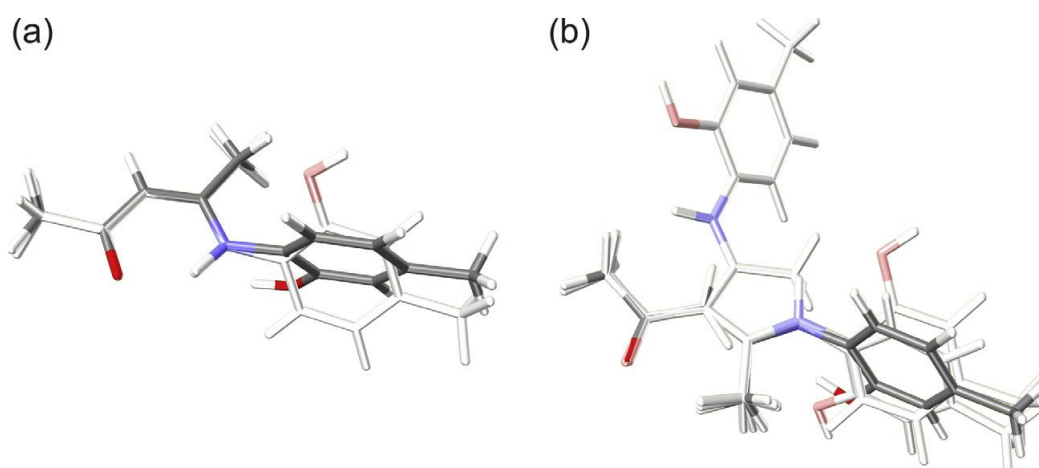


Slika 18. Optimizirane geometrije (a) **1a** dimera i (b) kompleksa derivata **1a** i molekule otapala DMSO (razina teorije B3LYP/6-31G i model IEFPCM uz DMSO kao otapalo; preuzeto i prilagođeno prema Ref.15)

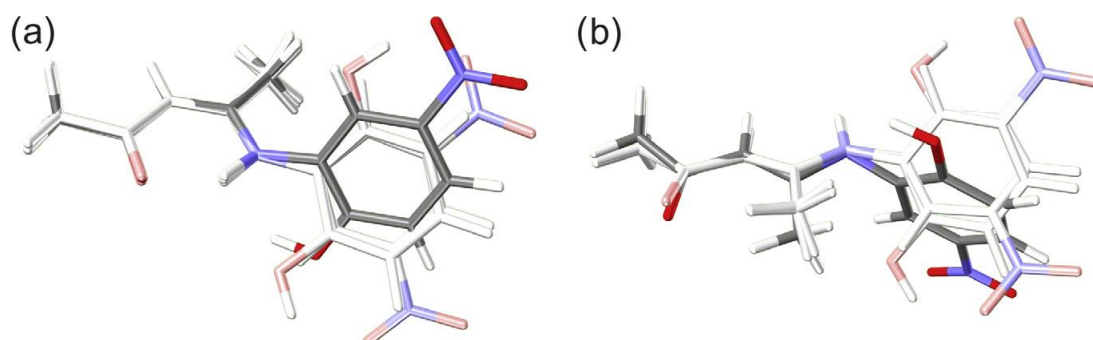
Kako bi došli do zaključka, proveden je frekvencijski račun i dobiveno je da standardna Gibbsova energija vezanja kompleksa derivata **1a** sa molekulom DMSO iznosi 18 kJ/mol manje od standardne Gibbsove energije vezanja dimera derivata **1a**. Duljina vodikove veze kompleksa iznosi 2,681 Å, a duljina veze dimera iznosi 2,826 Å (Slika 18.). Ti podaci nalažu da je mala vjerojatnost stabilizacije derivata vezanjem za molekulu otapala zbog stabilizacije OH skupine.



Slika 19. Konformeri derivata **1b** dobiveni 4D plohom potencijalne energije pri B3LYP/6-31G razini teorije: (a) konformeri s intramolekulskom vodikovom vezom (slabija veza je intenzivnije boje) (b) konformeri bez intramolekulske vodikove veze (slabija veza je intenzivnije boje; preuzeto i prilagođeno prema Ref.10)



Slika 20. Konformeri derivata **1c** dobiveni 4D plohom potencijalne energije pri B3LYP/6-31G razini teorije: (a) konformeri s intramolekulskom vodikovom vezom (slabija veza je intenzivnije boje) (b) konformeri bez intramolekulske vodikove veze (slabija veza je intenzivnije boje; preuzeto i prilagođeno prema Ref.10)



Slika 21. Konformeri derivata **1d** dobiveni 4D plohom potencijalne energije pri B3LYP/6-31G razini teorije: (a) konformeri s intramolekulskom vodikovom vezom (slabija veza je intenzivnije boje) (b) konformeri bez intramolekulske vodikove veze (slabija veza je intenzivnije boje; preuzeto i prilagođeno prema Ref.10)

Eksperimentalni podaci (Tablica 3.-5.) za derivate **1b-1d** ukazuju na 12 konformera, odnosno 6 enantiomerna para (Slike 17.-21.) koji se mogu podijeliti u grupe konformera sa i bez intramolekulske vodikove veze. Prema standardnim Gibbsovim energijama formacije, izračunate su jakosti intramolekulskih vodikovih veza te iznose 32 kJ/mol u vakuumu, 24 kJ/mol odnosno 26 kJ/mol u kloroformu i DMSO za **1b**. Za **1c** iste iznose 34 kJ/mol u vakuumu odnosno 35 kJ/mol i 25 kJ/mol u otapalima kloroform i DMSO, a za **1d** iznose 36 kJ/mol u vakuumu te 27 kJ/mol i 26 kJ/mol u otapalima. Slični podaci dobiveni su za derivate **2a-2d**, benzoilacetona.

Rezultati NMR-a su dokaz da NH protoni formiraju jake intramolekulske vodikove veze u vezi  $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$  bez obzira na otapalo. U isto vrijeme, moguće su i intermolekulske interakcije protona OH sa molekulama otapala DMSO, dok je u kloroformu vjerojatnija dimerizacija. Uz korištenje eksperimentalnih metoda spektroskopije NMR i UV te teorijskih metoda kvantne mehanike možemo zaključiti da derivati enaminona imaju lokaliziranu keto-amin tautomernu formu i mogu raditi intra- i intermolekulske vodikove veze i sve to zahvaljujući NH i OH skupini. Ipak, račun jakosti veze ukazuje na to da su intermolekulske vodikove veze puno slabije od intramolekulskih.

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. I.O. Edafigho, C.N. Hinko, H. Chang, J.A. Moore, D. Mulzac, J.M. Nicholson, K.R. Scott, *J. Med. Chem.* **35** (1992) 2798–2805.
2. M.A. El-Borai, H.F. Rizk, D.M. Beltagy, I.Y. El-Deeb, *Eur. J. Med. Chem.* **66** (2013) 415–422.
3. B. Govindh, B.S. Diwakar, Y.L.N. Murthy, *Org. Commun.* **5** (3) (2012) 105–119.
4. M. Cindrić, V. Vrdoljak, T. Kajfež, P. Novak, A. Brbot-Šaranović, N. Strukan, B. Kamenar, *Inorg. Chim. Acta* **328** (2002) 23–32.
5. A.-Z.A. Elassar, A.A. El-Khair, *Tetrahedron* **59** (2003) 8463–8480.
6. G. Gilli, P. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford, 2009, str. 14, 23–24, 26, 29, 30–35, 59.
7. <https://pediaa.com/difference-between-intermolecular-and-intramolecular-hydrogen-bonding/> (datum pristupa 10.6.2019.)
8. [https://www.researchgate.net/publication/235452494\\_Optical\\_isotropy\\_in\\_polycrystalline\\_Ba\\_2\\_TiSi\\_2\\_O\\_8\\_Testing\\_the\\_limits\\_of\\_a\\_well\\_established\\_concept](https://www.researchgate.net/publication/235452494_Optical_isotropy_in_polycrystalline_Ba_2_TiSi_2_O_8_Testing_the_limits_of_a_well_established_concept) (datum pristupa 11.6.2019)
9. <http://chem.ch.huji.ac.il/nmr/techniques/other/isotope/isotope.html> (datum pristupa 11.6.2019)
10. P. Novak, T. Jednačak, J. Parlov Vuković, K. Zangger, M. Rubčić, N. Galić, T. Hrenar, *Croat. Chem. Acta* **85** (2012) 451–456.
11. I. Primožić, T. Hrenar, K. Baumann, L. Krišto, I. Križić, S. Tomić, *Croat. Chem. Acta* **87** (2014) 155–162.